◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jul; 31(7): 957-964

肿瘤坏死因子-α 介导的信号网络调控酒精性肝炎的研究新进展

田　蓓，郭　玫，王志旺，张　悦，全　苹，赵　跃，王琦玮，朱昕宇，邵　晶

甘肃中医药大学药学院，兰州 730000，甘肃

摘要　酒精性肝炎（AH）是指长期过量饮酒，乙醇及其代谢物引起的肝脏免疫炎症性疾病，肿瘤坏死因子-α（TNF-α）对 AH 肝组织炎症细胞浸润、肝细胞肿大并发生脂肪变，汇管区纤维组织增生等肝组织炎症反应发挥关键的调控作用，故 TNF-α 调控 AH 的相关信号网络已成为近年来研究的新热点。本文从核转录因子-κB（NF-κB）、Toll 样受体 4（TLR4）、NOD 样受体蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）炎性小体、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）以及信号转导与转录激活因子 3（STAT3）等信号网络的角度，综述 TNF-α 调控 AH 的作用机制，为 AH 肝组织炎症反应机制研究以及新药研发提供理论依据。

关键词　酒精性肝炎；肿瘤坏死因子-α；信号网络；研究进展

中图分类号：R966
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)07-0957-08
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.07.012

酒精性肝炎（alcoholic hepatitis, AH）是指长期过量饮酒，乙醇及其代谢物乙醛、乙酸诱发肝组织脂肪等物质代谢紊乱，破坏肝细胞线粒体的结构与功能，进一步激活氧化应激反应与炎症活性物质释放，诱导肝细胞发生炎症反应，反复的 AH 可引起肝组织纤维化、肝硬化甚至肝癌，随着乙醇消费量的增加 AH 患病率逐年上升，AH 已成为严重影响人们生命健康的临床常见病。肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）作为具有代表性的 AH 炎症因子之一，可直接引起肝细胞炎症反应并诱导肝细胞凋亡，亦可通过介导多个信号靶点并形成立体网络结构调控 AH，在肝细胞炎症损伤、坏死以及胆汁淤积等 AH 肝组织炎症反应过程中发挥关键的调控作用，故 TNF-α 及其介导的信号网络是调控 AH 的关键事件。TNF-α 介导的信号网络调控 AH 的示意图见图 1。

1　酒精性肝炎与 TNF-α

1.1　酒精性肝炎　AH 是指长期过量饮酒引起的肝脏炎症性疾病，代谢紊乱引起的肝脏脂肪变、乙醇及其代谢物引起的肝细胞炎症反应以及肝脏炎症引起的肝纤维化是 AH 的基本病理学过程，而肝酶升高、黄疸以及肝区压痛是 AH 的主要临床表现。近年来随着酒精消费量的不断增加，AH 的患病率呈逐年上升的趋势，故 AH 已成为我国主要的慢性肝病之一，而 AH 发病后 8 周内的死亡率高达 50%，且目前尚缺乏疗效确切可靠的治疗手段[1]。吸收进入体内的乙醇首先在肝脏乙醇脱氢酶（ADH）的催化下氧化为乙醛，再经乙醛脱氢酶（ALDH）的催化而氧化为乙酸，乙醇、特别是其代谢物乙醛具有明显的细胞毒作用，可引起肝细胞线粒体功能障碍，诱导细胞色素 P4502E1（CYP2E1）表达增加，兼之 NAD^+/NADH 活性失衡，诱导活性氧（ROS）异常增加而激活氧化应激反应，引起线粒体受损、细胞抗氧化能力下降以及肝组织氧化损伤反应[2]。同时，氧化应激反应诱导前列腺素、白三烯等炎症活性物质异常

2025-07-11 收稿　2025-09-23 修回
国家自然科学基金（U21A20412; 81860787）；甘肃省高校产业支撑计划项目（2025CYZC-049）
田蓓，女，在读硕士研究生，研究方向：中药药理与毒理学。
E-mail: 3117564120@qq.com
王志旺，通信作者，男，硕士，教授，博士生导师，研究方向：中药药理与毒理学。
E-mail: wzw0933@126.com

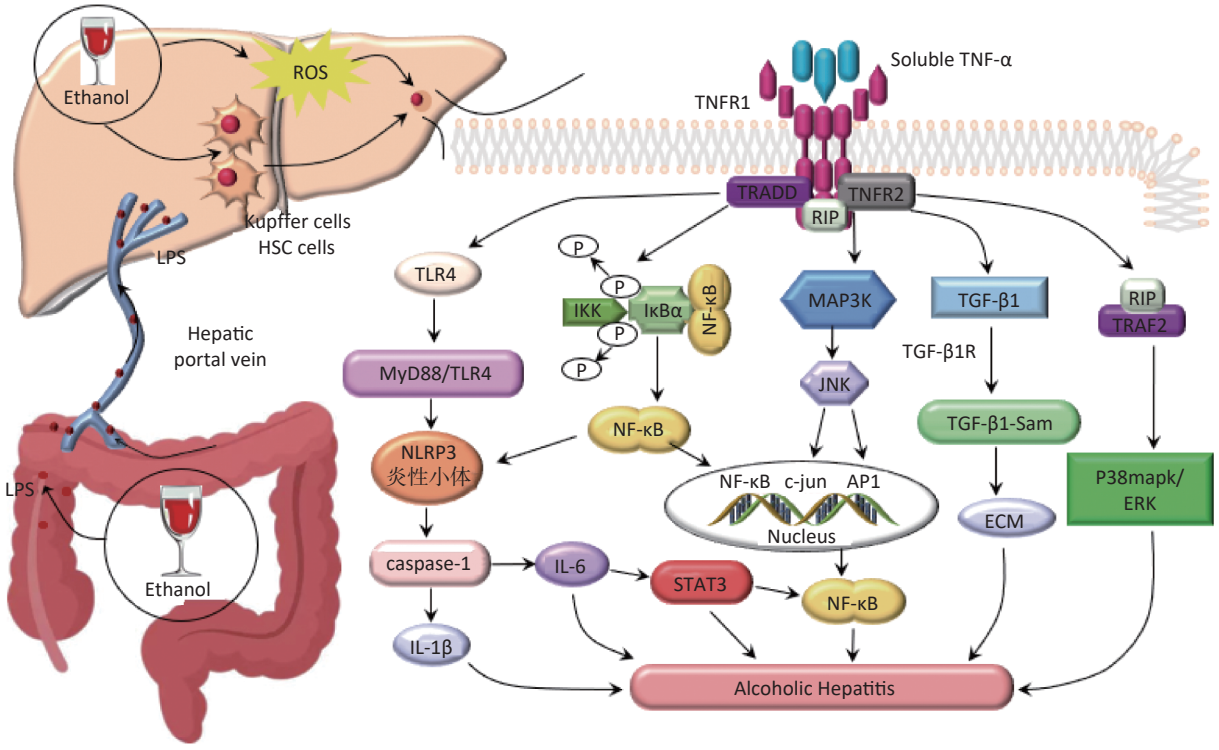


图 1　TNF-α 介导的信号网络调控 AH 的示意图

Fig.1　Schematic diagram of TNF-α mediated signaling network regulating alcoholic hepatitis

增加，促进炎症因子的释放，而肝细胞在“氧化-炎症”的刺激下可释放损伤相关分子模式（DAMP），通过模式识别受体（PRR）激活炎症级联反应，加速 TNF-α 等促炎因子以及趋化因子的表达，诱导中性粒细胞等炎症细胞浸润肝组织，肝细胞在不同程度脂肪变的基础上出现肿胀、变形，随着肝细胞“炎症损伤-修复”的进一步发展，肝组织汇管区逐渐出现条索状纤维组织增生，AH 亦进入炎症-纤维化发展阶段[3]。此外，乙醛以及氧化产物丙二醛（MDA）、4-羟基壬烯醛（4-HNE）等可与脂质、蛋白以及核酸形成加合物，引起膜结构、蛋白活性、甚至 DNA 结构发生变化，而在乙醛加合物的作用下激活先天性免疫系统，Kupffers 细胞中活化的 Toll 样受体 4（TLR4）信号通路加速炎症因子的表达与释放，从而诱导并加速 AH 肝组织炎症反应的进一步发展[4-5]。

1.2　TNF-α 与酒精性肝炎　肿瘤坏死因子最早由 E.A. Carswell 等于 1975 年发现，主要包括 TNF-α 与 TNF-β，其生物活性以 TNF-α 为主（占 TNF 总活性的 70% ~ 95%）[6]。TNF-α 是一种由 157 个氨基酸组成的同源三聚体蛋白，主要由活化的巨噬细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）产生[7]。在正常生理状态下 TNF-α 的水平较低，但在炎症等病理状态下随着表达量的增加，TNF-α 表现出极强的免疫调节活性，包括提高细胞膜的通透性，促进炎症因子的表达与释放，趋化中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞等免疫细胞向炎症部位聚集，从而加重局部组织充血、水肿等炎症反应；同时作为一种组织促生长因子，TNF-α 可直接或间接（如通过转化生长因子-β 等）激活肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSCs），促进胶原蛋白等细胞基质的合成，广泛参与肝纤维化的发生与发展[8]。陈思韵等[9]研究发现，大鼠反复灌胃酒精后肝脏组织 TNF-α 水平明显升高，给予积雪草酸治疗后 TNF-α 的表达下调，同时肝组织炎症细胞浸润以及肝细胞变性、组织坏死等 AH 肝组织炎症反应得到明显改善。在 AH 动物模型复制过程中发现，Clostridium butyricum JJ100 和 Lacticaseibacillus rhamnosus LR 混合物可明显缓解肝组织炎症损伤，同时异常升高的 TNF-α 水平出现明显下调[10]。临床研究显示，TNF-α 水平与 AH 肝组织炎症反应程度有密切的关系，而血清 TNF-α 已成为评价 AH 肝组织炎症反应程度的重要指标之一[11]。有效组分/小分子抑制剂通过 TNF-α 介导的信号网络调控 AH 的作用机制见表 1。

2　TNF-α 介导的信号网络调控酒精性肝炎的作用机制

2.1　TNF-α 介导 NF-κB 信号网络调控酒精性肝炎

核转录因子-κB(nuclear factor-kappaB, NF-κB)是调控免疫炎症反应的核心靶点之一，主要是由RelA(p65)、p50 等五种蛋白亚基通过 Rel 同源结构域(RHD)形成的二聚体，并与 NF-κB 抑制蛋白(inhibitor of κB, IκB)结合后以无活性形式存在于胞质中，而 IκB 在 IκB 激酶(IKK)催化下的降解就是 NF-κB 活化的关键环节[12]。乙醇及其代谢物干扰肠道菌群，使过量 LPS 经门静脉入肝，激活 Kupffers 细胞分泌 TNF-α，TNF-α 激活胞膜 TNFR1(TNF 受体 1)后招募 RIP1(受体相互作用蛋白 1)等而形成信号复合物，RIP1 泛素化后跨膜进入胞质而激活 IKK 复合物，同时乙醇代谢过程中产生的 ROS 可加速 IKK 复合体组装，活化的 IKKβ 特异性磷酸化 IκBα 的 Ser32 与 Ser36 位点，IκBα 降解使 NF-κB 核定位序列暴露而加速 NF-κB 入核，与靶基因启动子区的 κB 位点结合，加速细胞因子与转录因子的转录与翻译，高表达的 TNF-α 进而加速 NF-κB 活化，促使 TNF-α 等细胞因子与 NF-κB 等转录因子呈瀑布状活化而参与免疫炎症反应[13]。此外，TNF-α 受体 1 型相关 DEATH 结构域(TRADD)与泛素连接酶 TNF 受体相关因子(TNFR2)相互作用，进一步激活 NF-κB 而加速 TNF-α 的表达，故 TNF-α/NF-κB 信号通路在 AH 中发挥核心促炎作用[14]。在给动物单次灌胃较大量乙醇的实验中，发现 AH 小鼠 TNF-α、NF-κB 表达水平明显升高，而给予 PDTC(NF-κB 拮抗剂)后 TNF-α、NF-κB 及其活性明显下降，同时肝功能以及肝组织炎症损伤得到明显改善[15]。Wang 等[16]研究发现，采用浓度递增法灌胃酒精造模 6 周后，TNF-α/NF-κB 信号通路异常激活，小鼠肝组织结构紊乱、肝细胞水肿并可见坏死病灶，同时伴有大量炎症细胞浸润，给予甘蔗糖蜜多酚提取物干预后明显下调肝组织 TNF-α 及 NF-κB 的表达，上述肝组织炎症病理学变化得到有效缓解。因此 TNF-α/NF-κB 信号通路与 AH 肝组织免疫炎症反应有密切的关系。

2.2　TNF-α 介导 TLR4 信号网络调控酒精性肝炎

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是一类重要的Ⅰ型跨膜蛋白分子，直接参与机体非特异性免疫并介导机体特异性免疫过程。TLR 主要由细胞外亮氨酸富集的配体结合结构域与细胞内的 TIR 结构域，通过信号转导将细胞外抗原信息传递到细胞内，通过调控炎症细胞的浸润以及炎症活性物质的表达而参与免疫炎症反应[17]。肝脏 TLR4 与多种肝病有密切关系，而表达于库普弗细胞(Kupffers 细胞)的 TLR4 与 AH 有直接的关系。乙醇代谢物乙醛可通过酪氨酸磷酸化依赖机制破坏肠上皮 Caco-2 细胞的紧密连接，破坏肠黏膜屏障功能，促使肠道脂多糖(LPS)吸收并经门静脉到达肝脏，作为 TLR4 特异性配体的 LPS 经分化簇 14(CD14)递送后形成 LPS-MD-2/TLR4 复合物二聚化，触发胞内 TIR 结构域并募集适配蛋白 MyD88，通过 MyD88 依赖途径上调 TNF-α 等细胞因子与转录因子的表达，诱导中性粒细胞等免疫细胞浸润肝组织，故 TNF-α 通过 LPS/TLR4 信号通路直接参与 AH 免疫炎症反应[18-19]。如在 AH 模型复制过程中，吸收的 LPS 可加速活化 TLR4、NF-κB，上调 TNF-α 等炎症因子的水平，而给予穗花杉双黄酮治疗后，TLR4、NF-κB 及 TNF-α 的表达水平明显下降，AH 肝组织炎症反应得到明显缓解；另有实验发现给 AH 大鼠注射 TLR4/MD-2 抗体后，TLR4、MD-2 以及 TNF-α 的表达明显降低[20-21]。参苓白术散是中医治疗 AH 的常用经典复方，可缓解高度白酒灌胃复制慢性酒精性肝病大鼠的肝组织病理学，使肝脂质沉积、肝小叶结构受损、肝索排列紊乱以及炎性细胞浸润等明显缓解，同时发现异常高表达的 TNF-α、TLR4 出现明显下降，提示抑制 TLR4 活性而下调 TNF-α 表达在缓解 AH 炎症反应中发挥了关键的作用[22]。

2.3　TNF-α 介导 NLRP3 炎性小体信号网络调控酒精性肝炎　NOD 样受体蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体属于含核苷酸结合结构域(NBD)与亮氨酸富集重复序列(LRR)的蛋白家族(NLR)，主要由非特异性免疫受体蛋白 NLRP3、凋亡斑点蛋白 ASC 和半胱天冬酶-1(caspase-1)组成，表达于中性粒细胞、单核巨噬细胞以及树突状细胞中的 NLRP3 炎性小体作为先天免疫系统的模式识别受体而参与机体对损伤信号的识别与响应[23]。酒精及其代谢物乙醛可引起肠道菌群失调并刺激 LPS 等肠道毒素的释放，肠道通透性增加而加速 LPS 等肠道毒素的吸收，经门静脉入肝而激活非特异性免疫反应，随着病原相关分子模式(pathogen-

associated molecular pattern, PAMP)、损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)等在肝细胞中的积累,通过 TLR4-MyD88 信号通路而激活 NLRP3 炎性小体,促进 TNF-α 等炎症因子的表达,故 TLR4-MyD88 与 TNF-α/NLRP3 形成正反馈环路而参与调控 AH 肝脏炎症反应[24]。乙醛亦可直接激活 Kupffers 细胞及肝星状细胞而诱导 TNF-α 释放,通过 TNF-α/NF-κB 信号通路而促进 NLRP3 炎性小体相关组件的转录;同时酒精及其代谢产物可引起线粒体功能障碍而加速 ROS 释放,ROS 作为 NLRP3 炎性小体激活的次级刺激物而触发 NLRP3 炎性小体的组装,活化的 NLRP3 炎性小体上调 TNF-α 等促炎细胞因子的表达[25]。因此酒精及其代谢物经多层级调控 TNF-α/NLRP3 轴而参与 AH 炎症反应过程。由小柴胡汤加减而来的清肝活血方在临床上可有效治疗 AH,实验显示该方具有缓解 AH 小鼠肝组织炎症反应以及肝脂质积累的作用,同时发现肝组织 TNF-α、NLRP3 基因表达明显下降[26]。黄芪甲苷Ⅳ在治疗急性 AH 的过程中,对肝组织 TNF-α、NLRP3 表达亦有一定的抑制作用,提示抑制 TNF-α/NLRP3 信号通路异常激活是治疗 AH 的作用机制之一[27]。

2.4 TNF-α 介导 MAPK 信号网络调控酒精性肝炎

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一组参与真核生物信号转导的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,其家族主要包括 p38MAPK、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)及细胞外信号调节激酶(ERK),在细胞因子、细胞应激及细胞黏附等胞外刺激因素的作用下,通过上游激酶 MAPKKK、中间激酶 MAPKK 逐级磷酸化而激活 MAPK,从而调节相关炎症因子的表达以及氧化应激参与免疫炎症反应[28]。乙醇代谢诱导肝细胞线粒体产生大量的 ROS,异常的氧化应激反应激活 MKK3、MKK6 而使 p38MAPK 磷酸化,活化的 p38MAPK 入核上调 TNF-α 等炎症因子以及趋化因子的表达,即 ROS 介导的 TNF-α、MAPK 共同参与了 AH 的发病过程;另一方面乙醇及其代谢物乙醛引起的菌群失调,过量吸收的 LPS 通过 TLR4-MyD88-IRAK 轴加速 MAPK 磷酸化,同时乙醛可直接激活 ASK1-MAPK 级联反应,加速 TNF-α 的表达而参与 AH 肝组织免疫炎症反应[29]。此外,p38 MAPK 通过激活 MK2/3 而调控肝星状细胞的活化,直接参与 AH 肝组织纤维化病理变化。Chen 等[30]在复制 AH 动物模型时发现,佛手精油可抑制 AH 大鼠血清 TNF-α 与肝组织 MAPK 相关蛋白(p38、JNK、ERK)的表达及其活化,同时肝组织结构紊乱以及炎症细胞浸润等病理学变化亦得到改善,提示抑制 MAPK 而下调 TNF-α 的表达可改善酒精引起的肝脏炎症反应。在 SB203580(p38 MAPK 抑制剂)的干预下,急性 AH 小鼠 HepG2 细胞中的 TNF-α、NF-κB 表达受到抑制,肝组织炎症反应亦得到缓解,表明抑制 TNF-α/MAPK 信号网络可缓解 AH 肝组织炎症反应[31]。

2.5 TNF-α 介导 STAT3 信号网络调控酒精性肝炎

信号转导和转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription, STAT3)是一种由 770 个氨基酸组成的 STAT 蛋白家族,由位于 12 号染色体上的基因编码,STAT3 经相关细胞因子、生长因子的激活而参与细胞生物以及免疫炎症反应,在组织器官免疫炎症性疾病过程中发挥重要的调控作用[32]。在 AH 发病过程中,乙醇代谢产生的 ROS 激活氧化应激反应,Cys259 位点经氧化修饰后的 STAT3 与 DNA 的亲和力明显增强,STAT3 与靶基因启动子结合后加速 TNF-α、IL-6 等炎症因子的表达,而过表达的 TNF-α 与 TNFR1 结合后激活 JAK1/2 等非受体型酪氨酸激酶,促进 STAT3 的 Tyr705 位点磷酸化而形成二聚体,活化的 STAT3 入核而启动靶基因的转录,从而形成由乙醇/ROS 启动、经 TNF-α/STAT3 信号通路形成的正反馈环路,在 AH 肝组织脂肪变、肝细胞炎症以及纤维化过程中发挥关键的调控作用[33]。此外,乙醇及其代谢物引起肠道菌群失调,过量吸收的 LPS 经 TLR4 激活 Kupffers 细胞而释放 TNF-α,增强 MyD88-IRAK1 通路而促进 STAT3 磷酸化,激活 TNF-α/STAT3 信号通路而参与调控 AH[34]。在 STAT3 抑制剂的研究中发现,AG490 可缓解 AH 小鼠肝组织炎症反应,下调 TNF-α、IL-6 以及 STAT3 的表达[35]。采用喂食 Lieber-DeCarli 乙醇液体饮食的过程中,发现羟基酪醇能够缓解小鼠 AH 肝组织的炎症反应,同时肝组织 TNF-α mRNA、p-STAT3 的高表达状态得到缓解,提示抑制 STAT3 的激活而下调 TNF-α 的表达亦是缓解 AH 的作用机制之一[36]。

2.6 TNF-α 介导其他靶点信号网络调控酒精性肝炎 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,以 mTORC1 与 mTORC2 两种形式存在于细

胞内，活化的 mTOR 通过调控靶基因转录而参与炎症性疾病的病理过程[37]。乙醇及其代谢物可通过刺激 mTOR 而促进外泌体分泌，加速 miR122 从肝细胞转移至 Kupffers 细胞而提高其对 LPS 的敏感性，同时抑制 HO-1 通路而促进 TNF-α 等炎症因子的释放，而 TNF-α 与 TNFR1 结合后经 PI3K/Akt/mTOR 信号通路而激活 mTOR，形成 TNF-α/mTOR 反馈回路而促进 AH 肝组织炎症反应[38]。给予 AH 小鼠岩藻多糖治疗后肝组织炎症反应得到明显缓解，同时 TNF-α、mTORC1 的活性下降，提示抑制 TNF-α、mTOR 的过表达是治疗 AH 的途径之一[39]。在炎症性疾病过程中转化生长因子-β1（transforming growth factor-β，TGF-β1）对组织增生与修复发挥关键的调控作用，通过刺激成纤维细胞转化为肌成纤维细胞而促进胶原合成，直接参与 AH 肝组织纤维化病理学过程[40]。乙醇代谢物乙醛经 ROS/PKC/Erk 途径上调 TGF-β1 的表达，TGF-β1 通过激活 Smads 而调控靶基因的转录与纤维蛋白的合成，同时 TGF-β1 活化后可激活肿瘤坏死因子 α 转换酶（TACE/ADAM17）而上调 TNF-α 的表达，TNF-α 通过 NF-κB 依赖性上调 HSCs 中 TGF-β1 受体的表达，进而参与 AH 的病理过程，给予尖叶假龙胆干预 AH 大鼠模型后，TNF-α、TGF-β1 的表达水平下降，AH 亦得到有效改善[41-42]。IL-6 是一种多效细胞因子，在免疫炎症性疾病中发挥着广泛的调控作用，乙醇及乙醛可直接激活肝细胞分泌 TNF-α、IL-6 等炎症因子，同时 TNF-α 通过 NF-κB 信号通路亦可促进 IL-6 的表达，故 TNF-α 与 IL-6 交互增效并调控 AH，而参麦注射液在缓解重症 AH 患者炎症反应的同时可降低血清 TNF-α、IL-6 的水平，提示通过下调 TNF-α、IL-6 的表达水平是缓解 AH 的途径之一[40,43]。

表 1　有效组分/小分子抑制剂通过 TNF-α 介导的信号网络调控 AH 的作用机制

Tab.1　Mechanism of effective components/small molecule inhibitors in regulating AH through TNF-α mediated signaling network

信号网络	有效组分/小分子抑制剂	不同效应及组织病理变化	作用机制	参考文献
NF-κB	PDTC（NF-κB拮抗剂）	缓解氧化应激；降低肝细胞凋亡和肝组织损伤	抑制IκBa磷酸化	[15]
	甘蔗糖蜜多酚提取物	阻断炎症级联反应	下调TNF-α、NF-κB的表达	[16]
	穗花杉双黄酮	减轻肝脏炎症反应	抑制TLR4/NF-κB/TNF-α信号通路	[20]
TLR4	TLR4/MD-2抗体	胶原纤维沉积减少；缓解肝纤维化；减少肝细胞凋亡	抑制LPS-TLR4/MD-2-TNF-α信号通路	[21]
	参苓白术散	减少肝细胞脂滴空泡数量；炎性细胞浸润减少	下调TNF-α、TLR4表达	[22]
NLRP3	清肝活血方	降低肝脏脂质累积；减轻炎性细胞浸润	下调TNF-α、NLRP3表达	[26]
	黄芪甲苷Ⅳ	减轻肝脏炎症反应	下调TNF-α、NLRP3表达	[27]
MAPK	佛手精油	缓解肝脏组织结构紊乱；抑制炎性细胞浸润	抑制TNF-α、MAPK表达	[30]
	SB203580（p38 MAPK抑制剂）	减轻肝脏炎症	下调TNF-α、p38 MAPK表达	[31]
STAT3	AG490（STAT3抑制剂）	缓解肝脏炎症反应	抑制STAT3磷酸化	[35]
	Hydroxytyrosol	减轻炎性细胞浸润	抑制STAT3/iNOS/TNF-α信号通路	[36]
mTOR	岩藻多糖	改善肝脏脂质代谢紊乱及肝脏变形	下调TNF-α、p-mTORC1和p-p70S6K表达	[39]
TGF-β1	尖叶假龙胆	降低MDA含量，加速酒精代谢	抑制TNF-α和TGF-β1表达	[42]
IL-6	参麦注射液	改善肝功能；减轻炎症反应	下调TNF-α、IL-6的表达	[43]

3 TNF-α 靶向抑制剂对酒精性肝炎的治疗作用

TNF-α 靶向抑制剂通过阻断 TNF-α 与其受体的结合，抑制其调控免疫反应的能力，临床上可用于治疗免疫炎症性疾病，目前常见的 TNF-α 靶向抑制剂主要有单克隆抗体类 TNF-α 抑制剂与 TNF-α 受体融合蛋白[44]。英夫利昔单抗属于单克隆抗体，主要包含一个小鼠可变区与一个人类 IgG1 恒定区，可选择性结合可溶形式（sTNF-α）或跨膜形式（tmTNF-α）的 TNF-α，干扰 TNF-α 与其受体结合，从而抑制 TNF 介导的扩血管作用，降低血管通透性而抑制白细胞浸润，缓解炎症反应而减轻 AH 过程中的肝细胞损伤[45]。临床研究显示[46]，单次给予英夫利昔单抗治疗后炎症评分指数明显下降，AH 患者肝脏炎症反应得到明显缓解，同时胆红素、平均肝静脉压差持续降低，而肝、肾血流量明显增加；其中英夫利昔单抗联合糖皮质激素治疗重度 AH 的过程中，发现在缓解炎症反应、改善 Maddrey 评分方面有独特的疗效。依那西普（Etanercept）是一种靶向的可溶性 TNF-α 受体融合蛋白，属于重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白，具有两个相同的 TNFR2 胞外区域，可与人 IgG1 的 Fc 片段相连，将 TNF-α 受体与免疫球蛋白的 Fc 段融合而得到的 TNF-α 受体融合蛋白，能够作为“诱饵”受体与游离的 TNF-α 选择性结合，从而阻断其免疫活性[47]。临床研究发现[48]，依那西普可有效降低 AH 患者 30 天的判别函数（DF）中位数，在提高 AH 患者生存率方面有明显的治疗优势。然而，进一步的研究提示[49]，依那西普在治疗 AH 过程中可因过度抑制 TNF-α 而破坏免疫稳态，干扰 TNF-α 参与的肝细胞增殖与修复，对 TNF-α 依赖性肝再生的 AH 患者尤为危险；此外，AH 患者常伴有免疫功能紊乱，依那西普进一步削弱免疫防御功能，从而增加肠道菌群易位或外来病原体感染的风险，甚至诱发脓毒血症等致命性并发症。

4 小结与展望

AH 是长期过量摄入乙醇引起的肝组织炎症性疾病，亦是乙醇及其代谢产生的 ROS 以及 LPS 共同参与的氧化应激与免疫炎症共存的复杂病理过程，TNF-α 介导 NF-κB、TLR4、NLRP3 炎性小体、MAPK 以及 STAT3 等构成立体信号网络共同调控 AH 的病理学过程，对 AH 肝细胞脂肪变性、炎症细胞浸润、肝细胞肿胀变形以及肝纤维化过程发挥多维度调控作用。但目前围绕 TNF-α 及其介导信号靶点调控 AH 的研究多为动物实验，缺乏多中心的临床研究，故研究结果的可靠性有待进一步提高，同时现有研究多集中于单一靶点或单方面病理学变化，缺乏多靶点相互关联的综合评价，后续应加强 TNF-α 与上述多个靶点之间的相互调控机制研究，探寻 TNF-α 干预 AH 的新策略。此外，针对 TNF-α 及其介导的靶点开发出来的拮抗剂在治疗 AH 方面的临床研究较少，部分研究结果甚至提示 TNF-α 拮抗剂在治疗 AH 过程中有一定的风险，提示 TNF-α 拮抗剂治疗 AH 具有一定的复杂性。总之，TNF-α 及其介导的信号网络与 AH 有密切的关系，而抑制 TNF-α 及其介导的信号网络是前面治疗 AH 的主要研究方向之一。

参考文献

[1] Enciu VT, Ologeanu PM, Constantinescu A, et al. Latest insights in alcohol-related liver disease and alcoholic hepatitis [J]. Rom J Intern Med, 2025, 63(2): 97-106.

[2] Wang W, Liu M, Fu X, et al. Hydroxysafflor yellow A ameliorates alcohol-induced liver injury through PI3K/Akt and STAT3/NF-κB signaling pathways [J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155814-155814.

[3] 李丽，刘艳，陈静. 重症酒精性肝炎患者血清 TNF-α、IL-1β 表达与病情严重程度相关性分析 [J]. 临床消化病杂志，2022, 34(4): 221-225.

[4] Shen H, Liangpunsakul S, Iwakiri Y, et al. Immunological mechanisms and emerging therapeutic targets in alcohol-associated liver disease [J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(10): 1190-1204.

[5] Chuyun Y, Wanting H, Jinqi T, et al. Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 300-300.

[6] Yuk MJ, Kim KJ, Kim SI, et al. TNF in human tuberculosis: A double-edged sword [J]. Immune Network, 2024, 24(1): e4-e4.

[7] García-Domínguez M. The role of TNF-α in neuropathic pain: An immunotherapeutic perspective [J]. Life, 2025, 15(5): 785.

[8] Scarlata MGG, Colaci C, Scarcella M, et al. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease [J]. Diseases (Basel, Switzerland), 2024, 12(4): 69.

[9] 陈思韵，冯钟文，庞丽君，等. 基于网络药理学探究积雪草酸抗酒精性肝炎的作用机制 [J]. 中国药理学通

报, 2021, 37(8): 1145-1151.
[10] Hu Y, Wang Y, Li X, et al. Clostridium butyricum JJ100 and Lacticaseibacillus rhamnosus LR alleviate liver injury in mice caused by continuous high-dose-alcohol exposure by protecting the intestinal barrier, rebuilding the gut microbiota and regulating AMPK and TLR4/NF-κB signaling pathways [J]. Food Function, 2025, 16(16): 6687-6702.
[11] Xiong SY, Wu GS, Li C, et al. Clinical efficacy of probiotics in the treatment of alcoholic liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1358063.
[12] Mao H, Zhao X, Sun S. NF-κB in inflammation and cancer [J]. Cell Mol Immunol, 2025: 1-29.
[13] Qing G, Yizi J, Xinyu C, et al. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications [J]. Signal Trans Targeted Therapy, 2024, 9(1): 53-53.
[14] Louvet A, Mathurin P. Pathophysiology of alcoholic hepatitis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(11): 712-728.
[15] Sun L, Wen S, Li Q, et al. L-theanine relieves acute alcoholic liver injury by regulating the TNF-α/NF-κB signaling pathway in C57BL/6J mice [J]. J Fun Foods, 2021, 86: 104699.
[16] Wang M, Zhao L, Wang Y, et al. Sugarcane molasses polyphenol extract attenuates alcohol-induced chronic liver damage via antioxidant, anti-inflammatory, and CYP2E1/Keap1/NF-κB pathway modulation [J]. Nutrients, 2025, 17(9): 1589.
[17] Gerber-Tichet E, Blanchet FP, Majzoub K, et al. Toll-like receptor 4-a multifunctional virus recognition receptor [J]. Trends Microbiol, 2025, 33(1): 34-47.
[18] Zhang Y, Dou Z, Li S, et al. An ultrasonic degraded polysaccharide extracted from Pueraria lobata ameliorate ischemic brain injury in mice by regulating the gut microbiota and LPS-TLR4 pathway [J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2025, 112: 107200.
[19] Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78: 1233-1261.
[20] 谢永华, 田力, 温扬敏. 穗花杉双黄酮对酒精肝损伤小鼠 TLR4/NF-κB 通路和肠道细菌的影响 [J]. 热带医学杂志, 2025, 25(5): 621-626+643+729.
[21] Mou WL, Chen SR, Wu ZT, et al. LPS-TLR4/MD-2–TNF-α signaling mediates alcohol-induced liver fibrosis in rats [J]. J Toxicol Pathol, 2022, 35(2): 193-203.
[22] 蔡世揿, 周素芳, 周丽芳, 等. 参苓白术散调控 TLR4/NLRP3 通路对酒精性肝病治疗作用的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(5): 1275-1285.
[23] Cabral JE, Wu A, Zhou H, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome for inflammatory disease therapy [J]. Trends Pharmacol Sci, 2025, 46(6): 503-519.
[24] Bai T, Guo HL, Wang F, et al. Gut microbiota and HMGB1/NLRP3/GSDMD inflammasome-dependent pyroptosis: mechanisms by physcion ameliorates alcoholic liver fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1532590.
[25] Dong L, Zhang H, Kang Y, et al. NLRP3 and gut–liver axis: New possibility for the treatment of alcohol-associated liver disease [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2025, 40(5): 1070-1078.
[26] 吴琰, 圣炜, 王立顺, 等. 清肝活血方调控 Caspase-4/Caspase-3/GSDME 介导的细胞焦亡改善酒精性肝损伤 [J]. 天津中医药, 2024, 41(6): 773-780.
[27] Wu S, Wen F, Zhong X, et al. Astragaloside IV ameliorate acute alcohol-induced liver injury in mice via modulating gut microbiota and regulating NLRP3/caspase-1 signaling pathway [J]. Ann Med, 2023, 55(1): 2216942.
[28] Wang X, Liu R, Liu D. The role of the MAPK signaling pathway in cardiovascular disease: pathophysiological mechanisms and clinical therapy [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(6): 2667.
[29] He YX, Xiong JX, Liu JM, et al. Dahuang Zhechong pill alleviates liver fibrosis progression by regulating p38 MAPK/NF-κB/TGF-β1 pathway [J]. Chin J Int Med, 2024, 30(12): 1-8.
[30] Chen J, Ou G, Gu W, et al. Role in preventing alcoholic liver disease progression: A comparative study of whole-component finger citron essential oil and its major component d-limonene [J]. Nutrients, 2025, 17(7): 1255.
[31] Xiao Z, Zhicheng D, Hui F, et al. Scutellarin prevents acute alcohol-induced liver injury via inhibiting oxidative stress by regulating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting inflammation by regulating the AKT, p38 MAPK/NF-κB pathways [J]. J Zhejiang University Sci B, 2023, 24(7): 11-15.
[32] Samad MA, Ahmad I, Hasan A, et al. STAT3 signaling pathway in health and disease [J]. Med Comm, 2025, 6(4): e70152.
[33] Zhang H, Yu S, Wang Y, et al. Targeting eukaryotic elongation factor 1A: How small-molecule inhibitors suppress tumor growth via diverse pathways [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(15): 7331.
[34] Zhai L, Du C, Zhao Q, et al. The role of IRAK-M in pulmonary diseases: Mechanisms and therapeutic implications [J]. J Inn Immu, 2025, 1-22.
[35] Wan YM, Li Z, Zhou Q, et al. Mesenchymal stem cells alleviate liver injury induced by chronic-binge ethanol feeding in mice via release of TSG6 and suppression of

STAT3 activation [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11: 1-13.
[36] Fang X, Cao J, Tao Z, et al. Hydroxytyrosol attenuates ethanol-induced liver injury by ameliorating steatosis, oxidative stress and hepatic inflammation by interfering STAT3/iNOS pathway [J]. Redox Report, 2023, 28(1): 2187564.
[37] Li RN, Zheng YN, Geng HJ, et al. Role and mechanisms of the mTOR signalling pathway in the synthesis of milk components [J]. Modern Agricul, 2025, 3(1): e70009.
[38] Shi C, Hu S, Liu S, et al. Emerging role of exosomes during the pathogenesis of viral hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis [J]. Hum Cell, 2024, 38(1): 26.
[39] 杨佳, 党凯, 薛美兰, 等. 岩藻多糖对酒精暴露小鼠肝损伤的保护作用及机制 [J]. 食品科学, 2023, 44(3): 137-145.
[40] Sarode G, Hsu MF, Haj FG, et al. Interleukin-6 trans signaling regulates neutrophilic inflammation in alcohol-associated hepatitis [J]. Am J Pathol, 2025, S0002-9440(25)00209-3.
[41] Efiong EE, Maedler K, Effa E, et al. Decoding diabetic kidney disease: a comprehensive review of interconnected pathways, molecular mediators, and therapeutic insights [J]. Diabetol Metab Syn, 2025, 17(1): 192.
[42] 卜义凡, 朴圣爱, 李紫薇, 等. 尖叶假龙胆不同组分对酒精性肝损伤模型大鼠的保护作用研究 [J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1329-1336.
[43] 申苏建, 卢光荣, 吴利敏, 等. 参麦注射液对重症酒精性肝炎患者抗氧化作用及血清 IL-6、IL-12、TNF-α 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2554-2557.
[44] Jang D, Lee AH, Shin HY, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in autoimmune disease and current TNF-α inhibitors in therapeutics [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2719.
[45] Yang YM, Cho YE, Hwang S. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 774.
[46] 田晓娟, 郭元虎, 李慧妍. 英夫利昔单抗治疗重症酒精性肝炎的系统评价 [J]. 中国医师进修杂志, 2014(12): 3.
[47] Adekunle AD, Adejumo A, Singal AK. Therapeutic targets in alcohol-associated liver disease: progress and challenges [J]. Thera Adv Gastroenterol, 2023, 16: 17562848231170946.
[48] Menon KVN, Stadheim L, Kamath PS, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis [J]. Off J Am Coll Gastroenterol, 2004, 99(2): 255-260.
[49] Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis [J]. Gastroenterol, 2008, 135(6): 1953-1960.

New research progress of tumor necrosis factor-α signaling pathway regulating alcoholic hepatitis

TIAN Bei, GUO Mei, WANG Zhiwang, ZHANG Yue, QUAN Ping, ZHAO Yue, WANG Qiwei, ZHU Xinyu, SHAO Jing

College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China

ABSTRACT Alcoholic hepatitis (AH) is an immunoin flammatory disease of the liver caused by long-term heavy drinking of ethanol and its metabolites. Tumor necrosis factor-α (TNF-α) plays a key regulatory role in the inflammatory response of liver tissue, such as inflammatory cell infiltration, hepatocyte hepatocyte enlargement with steatosis, and fibrous tissue hyperplasia in the confluent area during the process of AH. Therefore, TNF-α regulation of AH-related signaling networks has become a new research hotspot in recent years. This article reviews the mechanism of TNF-α in regulating alcoholic hepatitis from the perspective of signaling networks such as nuclear factor-kappaB (NF-κB), Toll-like receptor 4 (TLR4), NOD-like receptor pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome, mitogen-activated protein kinase (MAPK) as well as signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3), to provide a theoretical basis for the study of the inflammatory response mechanism of AH liver tissue and the development of new drugs.

KEYWORDS alcoholic hepatitis; tumor necrosis factor-α; signaling network; research progress